

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

MAEDA, Sumihiro
c/o Teijin Limited, Intellectual
Property Center
1-1, Uchisaiwaicho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0011
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 March 2001 (20.03.01)	
Applicant's or agent's file reference T-422	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP01/00272	International filing date (day/month/year) 17 January 2001 (17.01.01)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 17 January 2000 (17.01.00)
Applicant TEIJIN LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
17 Janu 2000 (17.01.00) ✓	2000/7532 ✓	JP	09 Marc 2001 (09.03.01)
19 Janu 2000 (19.01.00) ✓	2000/10406 ✓	JP	09 Marc 2001 (09.03.01)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Magda BOUACHA



Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 T-422	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP01/00272	国際出願日 (日.月.年) 17.01.01	優先日 (日.月.年) 17.01.00
出願人(氏名又は名称) 帝人株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)



P.B.5818 - Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk (ZH)
☎ +31 70 340 2040
TX 31651 epo nl
FAX +31 70 340 3016

Europäisches
Patentamt

Zweigstelle
in Den Haag
Recherchen-
abteilung

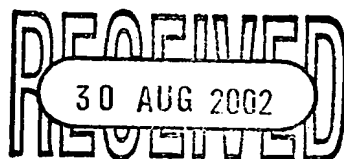
European
Patent Office

Branch at
The Hague
Search
division

Office européen
des brevets

Département à
La Haye
Division de la
recherche

Hallybone, Huw George
Carpmaels and Ransford,
43 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA
GRANDE BRETAGNE



CARPMAELS & RANSFORD
ACTIONED *S.S.D.*.....

Datum/Date

30.08.02

Zeichen/Ref./Réf. P028098EP	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 01901398.6-2101-JP0100272
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Propriétaire/Titulaire TEIJIN LIMITED	

COMMUNICATION

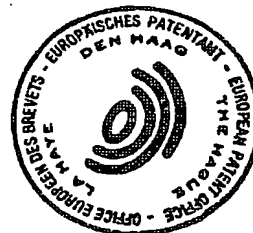
The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



THIS PAGE BLANK (USPTO)



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number
EP 01 90 1398

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
✓ X	US 5 449 682 A (GREENLEE WILLIAM J ET AL) 12 September 1995 (1995-09-12) * claim 1 *	1,10-19, 21	C07D235/28 C07D235/16 C07D471/04 A61K31/4184
✓ X	EP 0 533 058 A (HOECHST AG) 24 March 1993 (1993-03-24) * claim 1 *	1,10-15, 17-19,21	A61K31/437 A61P43/00 A61P29/00 A61P37/08
✓ X,D	US 5 021 443 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 4 June 1991 (1991-06-04) * column 1 - column 3 *	1-19,21	A61P11/00 A61P9/00
✓ A	HUSAIN A: "THE CHYMASE-ANGIOTENSIN SYSTEM IN HUMANS" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 11, no. 11, 1 November 1993 (1993-11-01), pages 1155-1159, XP000565789 ISSN: 0263-6352 * page 1157, column 2, paragraph 2 *	20	
✓ A	URATA H ET AL: "CARDIAC ANGIOTENSIN II FORMATION: THE ANGIOTENSIN-I CONVERTING ENZYME AND HUMAN CHYMASE" EUROPEAN HEART JOURNAL, THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, XX, vol. 14, no. SUPPL I, 1993, pages 177-182, XP000565790 ISSN: 0195-668X * page 177, column 2, paragraph 2 - page 178, column 1, paragraph 1 *	20	
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 26 August 2002	Examiner Fanni, S
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

3

EPO FORM 1503 03.82 (P04C04)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



European Patent
Office

**SUPPLEMENTARY
EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number
EP 01 90 1398

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
✓ A	FUKAMI H ET AL: "CHYMASE: ITS PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES AND INHIBITORS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 4, no. 6, 1998, pages 439-453, XP000885575 ISSN: 1381-6128 * page 443, column 2, paragraph 4 * -----	20	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 26 August 2002	Examiner Fanni, S
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

3
EPO FORM 1503 03.92 (P04C04)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 01 90 1398

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

26-08-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5449682 A	12-09-1995	US 5240938 A	31-08-1993
		CA 2075627 A1	14-08-1991
		CA 2075637 A1	14-08-1991
		EP 0515535 A1	02-12-1992
		EP 0517812 A1	16-12-1992
		JP 5503530 T	10-06-1993
		JP 5504969 T	29-07-1993
		WO 9111999 A1	22-08-1991
		WO 9112001 A1	22-08-1991
		US 5264439 A	23-11-1993
EP 0533058 A	24-03-1993	DE 4131325 A1	01-04-1993
		AU 659485 B2	18-05-1995
		AU 2353392 A	18-03-1993
		BR 9203543 A	13-04-1993
		CA 2078058 A1	15-03-1993
		CN 1070646 A	07-04-1993
		CZ 9202804 A3	14-04-1993
		EP 0533058 A1	24-03-1993
		FI 924054 A	15-03-1993
		HU 62892 A2	28-06-1993
		JP 5262742 A	12-10-1993
		NO 923535 A	15-03-1993
		NZ 244303 A	21-12-1995
		RU 2076105 C1	27-03-1997
		US 5444068 A	22-08-1995
		US 5635525 A	03-06-1997
		ZA 9206942 A	28-04-1993
US 5021443 A	04-06-1991	FR 2658511 A1	23-08-1991
		AT 127794 T	15-09-1995
		AU 638096 B2	17-06-1993
		AU 7087491 A	22-08-1991
		CA 2035710 A1	17-08-1991
		DE 69112863 D1	19-10-1995
		DE 69112863 T2	28-03-1996
		DK 442820 T3	05-02-1996
		EP 0442820 A1	21-08-1991
		ES 2080919 T3	16-02-1996
		GR 3018000 T3	29-02-1996
		IE 910339 A1	28-08-1991
		IL 97191 A	15-03-1995
		JP 5155858 A	22-06-1993
		LV 11028 A	20-02-1996
		LV 11028 B	20-06-1996
		NZ 237121 A	23-12-1993

EPO FORM P0459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 01 90 1398

26-08-2002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5021443 A		PT 96792 A	31-10-1991
		US 5124336 A	23-06-1992
		US 5128359 A	07-07-1992
		ZA 9101061 A	27-11-1991
<hr/>			

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 7 月 26 日 (26.07.2001)

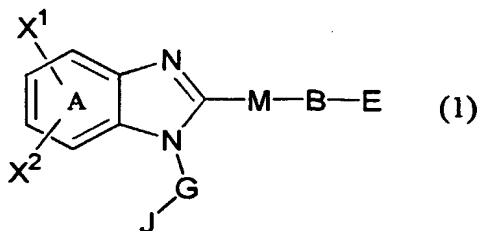
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/53272 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 235/28, 235/16, 471/04, A61K 31/4184, 31/437, A61P 43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14
- (74) 代理人: 前田純博(MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00272
- (22) 国際出願日: 2001 年 1 月 17 日 (17.01.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-7532 2000 年 1 月 17 日 (17.01.2000) JP
特願2000-10406 2000 年 1 月 19 日 (19.01.2000) JP
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋直樹 (TSUCHIYA, Naoki) [JP/JP]. 松本由之 (MATSUMOTO, Yoshiyuki) [JP/JP]. 斉藤 博 (SAITOU, Hiroshi) [JP/JP]. 水野剛志 (MIZUNO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HUMAN CHYMASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: ヒトキマーゼ活性阻害剤



(57) Abstract: Benzimidazole derivatives of the general formula (1) or medically acceptable salts thereof, and human chymase inhibitors containing the derivatives or the salts as the active ingredient: wherein ring A is a pyridine ring or a benzene ring; X¹ and X² are each hydrogen, halogeno, trihalomethyl, cyano, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, or the like; B is optionally substituted alkylene or the like; E is COOR⁴ or the like; G is optionally substituted alkylene; J is optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl; and M is sulfur, sulfinyl, sulfonyl, or the like.

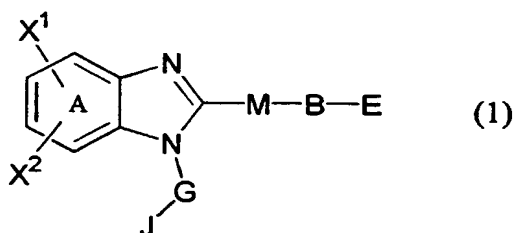
[続葉有]

WO 01/53272 A1



(57) 要約:

本発明は下記式 (I) で表されるベンズイミダゾール誘導体もしくはその医学上許容される塩である。また、本発明はそれらを有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤である。



[Aを付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。X¹、X²は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基等を表す。Bは置換もしくは無置換のアルキレン基等を表す。Eは-COOR⁴等を表す。Gは、置換もしくは無置換アルキレン基を表す。Jは、置換もしくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換のアリール基を表す。Mは硫黄原子、スルホキシド、スルホン等を表す。]

明 細 書

ヒトキマーゼ活性阻害剤

5 技術分野

本発明は、医薬品として有用なヒトキマーゼ阻害剤に関するものであり、さらに詳しくは、ヒトキマーゼ活性阻害剤の有効成分として有用な新規ベンズイミダゾール誘導体に関するものである。

10 背景技術

キマーゼ (chymase) はマストセル (mast cell) 顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えば、マストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1- β

- (Interleukin-1 β , IL-1 β) の活性化、マトリックスプロテアーゼ (matrix protease) の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) の遊離促進、サブスタンス P (substance P) またはバソアクティブインテスティナルポリペプチド (Vathoactive intestinal polypeptide, VIP) の活性化、アンジオテンシン (Angiotensin, Ang) I から Ang II への変換作用、エンドセリン (Endothelin) 変換作用等、多様な作用が報告されている。以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患等に対する予防剤および／または治療剤に応用可能な化合物として有望と考えられる。

従来キマーゼ活性阻害剤としては、トリアジン誘導体 (特開平8-208654号公報)；ヒダントイン誘導体 (特開平9-31061号公報)；イミダゾリジン誘導体 (国際出願WO96/04248号明細書)；キナゾリン誘導

体（国際出願WO 97/11941号明細書）；複素環アミド誘導体（国際出願WO 96/33974号明細書）等が知られている。

しかしながら、トリアジン誘導体については、ラットのキマーゼを用いて阻害活性をみており、ヒトのキマーゼに対する阻害効果については不明である。

- 5 ヒダントイン誘導体については、ヒトのキマーゼに対する阻害活性をみているものの、総じて活性が弱く、不十分である。イミダゾリジン誘導体については、その化学的構造からキマーゼの不可逆的阻害剤（自殺基質）になっている可能性が高い。また上記に挙げた構造は、いずれも本明細書に記したベンズイミダゾール構造と大きく異なっている。
- 10 一方、本発明のベンズイミダゾール誘導体の関連技術としては、米国特許第5021443号、5124336号、および5128339号明細書に記載されたベンズイミダゾール誘導体がある。しかしながら、ベンズイミダゾール骨格の4、5、6、または7位にシアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ （ R^1 、 R^2 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基）を
- 15 有した化合物については何ら記載も示唆もない。また、該公報にはトロンボキサンレセプターのアンタゴニストとしてのみ記載されており、ヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載も示唆もない。

発明の開示

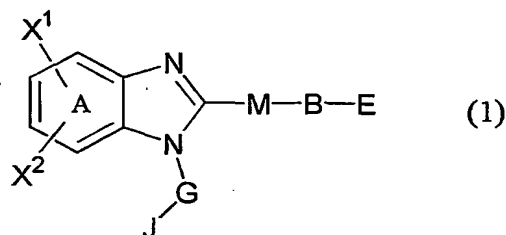
- 20 本発明の目的は、ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を提供することである。

また、本発明の目的は、その有効成分となる新規ベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を提供することである。

- 本発明者らは上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、下記式（1）
- 25 で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩が、従来報告されているセリンプロテアーゼ阻害剤と全く異なった構造であるにもかかわらず、ヒトキマーゼに対して選択的に阻害活性を有していることを見出した。

すなわち、本発明は下記式（1）で表されるベンズイミダゾール誘導体また

はその塩を有効成分とする臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤を提供するものである。



5

[式(1)中、Aを付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。；

- X¹、X²は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ （ここで、R¹、R²は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、 $-\text{COOR}^3$ （ここで、R³は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。} を表す。；

- Bは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基、 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接

する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に—O—、—S—、—SO₂—、—NR⁴—を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。ここで、R⁴は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。}を表す。;

Eは、—COOR⁴、—SO₃R⁴、—CONHR⁵、—SO₂NHR⁴、—P(O(OR⁶))₂、テトラゾール—5—イル基、5—オキソ—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル基、または5—オキソ—1, 2, 4—チアジアゾール—3—イル基(ここで、R⁴は上記定義に同じである。R⁵は、水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。R⁶は、水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。)を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖または分岐状のアルキレン基{途中に—O—、—S—、—SO₂—、—NR⁴—を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、R⁴は上記定義に同じである。その置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基(隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基を表す。}を表す。;

Jは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4~10のアリール基(これらの基

- がもちうる置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^7$ （ここで、 R^7 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。また、これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基で置換されてもよい。}
- 15 を表す。;

Mは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、単結合、または $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ （ここで、 R^8 、 R^9 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表す。]

- ここで、上記式(1)に記載された化合物の一部は新規化合物であり、本発明はこうしたベンズイミダゾール誘導体またはその塩も提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられる上記式(1)で表される化合物の置換基の定義は以下の通りである。

- 25 Aを付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。
- X^1 、 X^2 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ （ここで、 R^1 、 R^2 は水素原子または炭素

数1～4のアルキル基を表す。)、 $-\text{COOR}^3$ (ここで、 R^3 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基を表す。

- かかるハロゲン原子としては、ヨウ素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロメチル基を挙げることができ、好ましくはトリフルオロメチル基が挙げられる。無置換の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、 $(n-1, i-1)$ プロピル基、シクロヘキシル基が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。無置換の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、 $(n-1, i-1)$ プロピルオキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基を挙げることができる。無置換の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、 $(n-1, i-1)$ プロピルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 $(n-1, i-1)$ プロピルスルホニル基が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルフィニル基としては、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、 $(n-1, i-1)$ プロピルスルフィニル基が挙げられ、好ましくはメチルスルフィニル基を挙げることができる。

これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ

基、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらは任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。なかでも好ましくはハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アシル基が挙げられ、
5 さらに好ましくはフッ素原子、塩素原子、シアノ基である。

R^1 、 R^2 は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。具体的には水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基が挙げられる。好ましくは水素原子、メチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくは水素原子、メチル基を挙げること
10 ができる。

なかでも、 X^1 、 X^2 として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。より好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基が挙げられる。さらに好ましくは水素原子、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、
15 シアノ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、メチルチオ基が挙げられる。

X^1 、 X^2 の置換位置については限定しないが、式(1)においてAを付した環がベンゼン環と仮定した場合の、ベンズイミダゾール環5位、6位の組み合わせが最も好ましい。

25 Bは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数2～6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基を表す。無置換の1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、(n-, i-)プロピレン基、2,

2-ジメチルプロピレン基、(n-, i-, t-) ブチレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、n-ペンチレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。なかでも好ましくはエチレン基、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-, t-) ブチレン基が挙げられる。さらに好ましくはn-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基が挙げられる。特に好ましくはn-プロピレン基を挙げることができる。無置換の炭素数2~6の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基としてはビニレン基、ビニリデン基、アリレン基等を挙げることができる。

かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に-O-, -S-, -S
10 O₂-, -NR⁴- (ここで、R⁴は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。) を、一つもしくは複数個含んでもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。具体的には、エチレン基、n-プロピレン基、(n-, t-) ブチレン基の間に挟まれた基があげられる。さらに具体的には-CH₂OCH₂-, -CH₂OCH₂CH₂-, -
15 CH₂SCH₂-, -CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂SO₂CH₂-, -CH₂SO₂CH₂CH₂-, -CH₂NR⁴CH₂-, -CH₂NR⁴CH₂CH₂-等が挙げられる。なかでも好ましくは-CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂SO₂CH₂-が挙げられる。

これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ
20 基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基(隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、
25 フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

かかるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原

- 子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-) プロピルオキシ基、(n-, i-, s-, t-) ブチル基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-) プロピルチオ基、(n-, i-, s-, t-) ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-) プロピルスルホニル基、(n-, i-, s-, t-) ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。
- 15 直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-) プロピルカルボニルアミノ基、(n-, i-, s-, t-) カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、トリブロモメチル、トリクロロメチル基が挙げることができる。好ましくはトリフルオロメチル基を挙げることができる。
- 20

- なかでもBとして好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基 {途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR⁴- (ここで、NR⁴は前記に同じである。)、一つもしくは複数個含んでもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。} が挙げられる。より好ましくは-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂SCH₂-、-CH₂S
- 25

- (=O) CH₂—、—CH₂CF₂CH₂—、—CH₂SO₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂C(CH₃)₂CH₂—、—CH₂SO₂CH₂CH₂—、—CH₂C(=O)CH₂CH₂—、—CH₂C(=O)(CH₃)₂CH₂—、—CH₂C(=O)C(=O)CH₂—が挙げられる。さらに好ましくは—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂C(=O)CH₂—、—CH₂OC(=O)CH₂—、—CH₂SCH₂—、—CH₂S(=O)CH₂—、—CH₂CF₂CH₂—、—CH₂SO₂CH₂—、—CH₂C(CH₃)₂CH₂—が挙げられる。さらに好ましくは—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂C(CH₃)₂CH₂—を挙げることができる。特に好ましくは—CH₂CH₂CH₂—である。
- 5 Eは、—COOR⁴、—SO₃R⁴、—CONHR⁵、—SO₂NHR⁴、—P(OR⁶)₂、テトラゾール—5—イル基、5—オキソ—1, 2, 4—オキシアゾール—3—イル基、または5—オキソ—1, 2, 4—チアジアゾール—3—イル基を表す（ここで、R⁴は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。R⁵は水素原子、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。R⁶は水素原子、または直鎖もしくは分岐上の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチルスルホニル基、またはそれらの医学上許容される塩を表す。）。
- 15 ここで、R⁴としては水素原子、メチル基、エチル基、(n—, i—)プロピル基、(n—, i—, s—, t—)ブチル基等が挙げられる。好ましくは水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。特に好ましくは水素原子が挙げられる。R⁵としては水素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、(n—, i—)プロピル基、(n—, i—, s—, t—)ブチル基等が挙げられる。好ましくは水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。特に好ましくは水素原子が挙げられる。
- 20 なかでも、Eとしては、—COOR⁴、—SO₃R⁴、テトラゾール—5—イル基が好ましい。さらに好ましくは—COOR⁴を挙げることができる。特に好ましくは—COOHを挙げることができる。

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン

基を表す。途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^4-$ を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、 R^4 は上記定義に同じである。それがもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキシ基である。

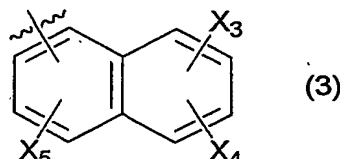
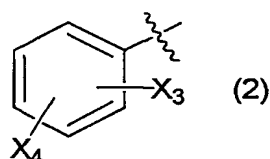
Gとして好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 等（ここで挙げた基の右側にJが結合する。）が挙げられる。好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ を挙げることができる。さらに好ましくは $-CH_2-$ を挙げることができる。

Jは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4～10のアリール基を表す。無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^7$ （ここで、 R^7 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これ

らの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基で置換されてもよい。

なかでも、Jとして好ましくは置換もしくは無置換の炭素数4～10のアリール基が挙げられる。具体的には下記式(2)または下記式(3)で表される基が好ましい。



10

[ここで、 X^3 、 X^4 、および X^5 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、 COOR^7 (ここで、 R^7 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～3のアルキルスルフィニル基を表す。 X^3 、 X^4 、 X^5 のベンゼン環またはナフタレン環上における置換位置は限定されない。]

かかるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。トリハロメチル基としてはトリフルオロメチル基が好ましい。トリハロメトキシ基としてはトリフルオロメトキシ基が好ましい。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i

25

- 一) プロピル基が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-) プロピルオキシ基が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-) プロピルチオ基が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-) プロピルスルホニル基が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基としては、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、(n-, i-) プロピルスルフィニル基が挙げられる。

これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基で置換されてもよい。

- X³、X⁴、およびX⁵の置換位置については特に限定されないが、より好ましくは前記式(2)においては、(2位、3位)の組み合わせ、または(2位、5位)の組み合わせが好ましい。前記式(3)においては、(4位、7位、8位)、(4位、6位、8位)、または(6位、7位、8位)の組み合わせが好ましい。

- なかでもJとして好ましくは、2-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-トリフルオロメチル基、2-エトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-トリフルオロフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、2-メチル-3-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチル-3-メトキシフェニル基、2-メチル-3-トリフルオロメトキシフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、8-メチル-1-ナフチル基、7-メチル-1-ナフチル基、6, 8-ジメチル-1-ナフチル基、4,

6, 8-トリメチル-1-ナフチル基を挙げることができる。

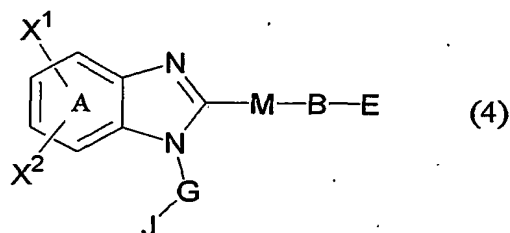
Mは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、単結合、または $-CR^8R^9-$ （この場合、 R^8 、 R^9 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表す。

5 R^8 、 R^9 としては、水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基を挙げることができる。好ましくは水素原子を挙げることができる。

なかでも、Mとして好ましくは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくは硫黄原子を挙げることができる。

10.

さらに上記式(1)で表される化合物のうち、下記式(4)で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医薬上許容される塩は、新規化合物である。



15

[式(4)中、Aを付した環、 X^1 、 X^2 、B、E、G、J、およびMの定義は前記式(1)に同じである。ただし、 X^1 、 X^2 の少なくとも一方がシアノ基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH=NR^1$ 、 $-CH=NOR^1$ 、 $-CONR^1R^2$ （ここで、 R^1 、 R^2 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表す場合以外は、Jは置換されたナフタレン環のみを表す。]

20

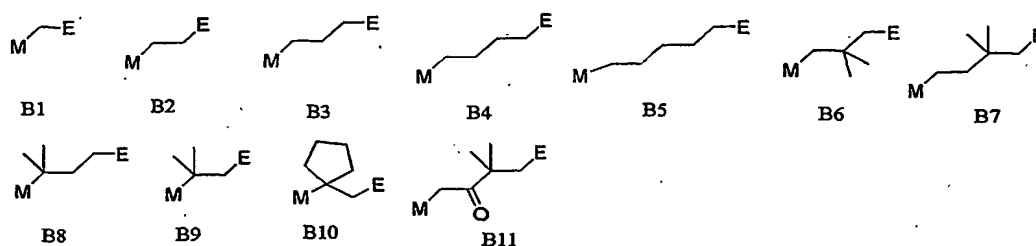
本発明の上記式(4)で表される化合物の置換基についての X^1 、 X^2 、G、J、M、B、Eの定義および好ましい基は前記式(1)におけるものと同じである。

25

前記式(1)で表される化合物の具体例を次表に記載する。なお、表中のB

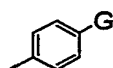
1～B 1 1 および J 1～J 7 4 は次式で表される基である。式中、E および G は前記に同じである。

5 なお、好ましい化合物は、 X^1 、 X^2 、A を付した環、B、G、J、B、E について前述した好ましい基の各種組み合わせであり、すべてが次表に記載されているわけではない。また、次表は A を付した環がベンゼン環の場合を例示しているが、それがピリジン環の場合も同様と考えてよい。





J1



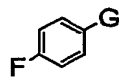
J2



J3



J4



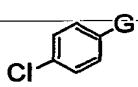
J5



J6



J7



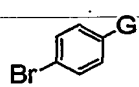
J8



J9



J10



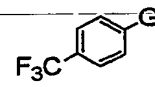
J11



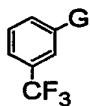
J12



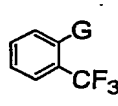
J13



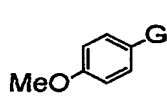
J14



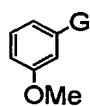
J15



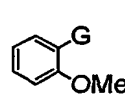
J16



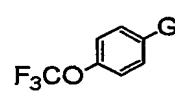
J17



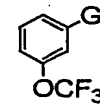
J18



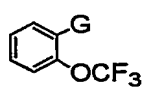
J19



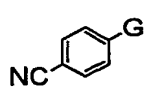
J20



J21



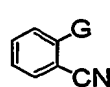
J22



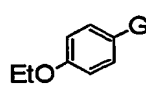
J23



J24



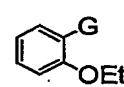
J25



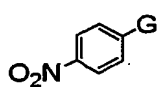
J26



J27



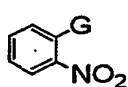
J28



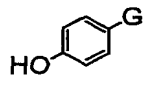
J29



J30



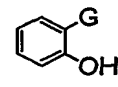
J31



J32



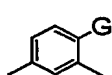
J33



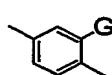
J34



J35



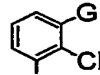
J36



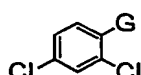
J37



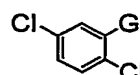
J38



J39



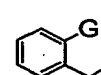
J40



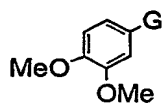
J41



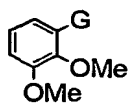
J42



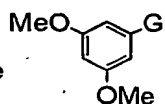
J43



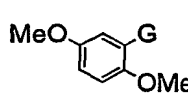
J44



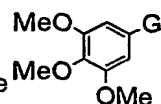
J45



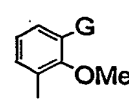
J46



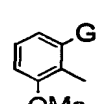
J47



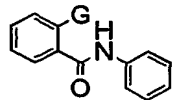
J48



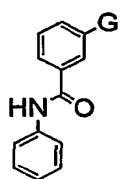
J49



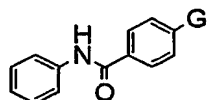
J50



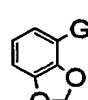
J51



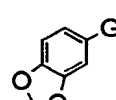
J52



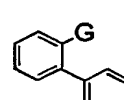
J53



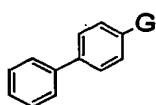
J54



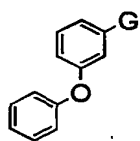
J55



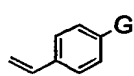
J56



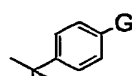
J57



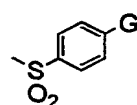
J58



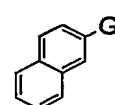
J59



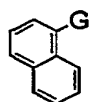
J60



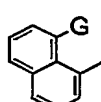
J61



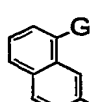
J62



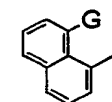
J63



J64



J65



J66



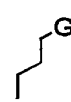
J67



J68



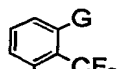
J69



J70



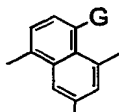
J71



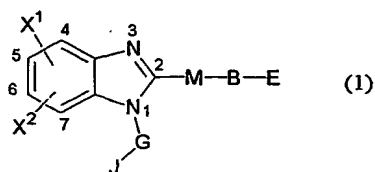
J72



J73



J74



化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
1	H	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
2	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
3	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
4	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
5	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
6	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
7	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
8	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
9	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J4	S
10	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J4	S
11	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J4	S
12	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J4	S
13	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J4	S
14	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J4	S
15	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J4	S
16	H	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
17	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
18	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
19	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
20	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
21	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
22	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
23	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
24	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J10	S
25	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J10	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
26	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J10	S
27	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J10	S
28	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J10	S
29	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J10	S
30	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J10	S
31	H	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
32	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
33	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
34	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
35	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
36	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
37	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
38	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
39	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J16	S
40	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J16	S
41	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J16	S
42	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J16	S
43	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J16	S
44	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J16	S
45	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J16	S
46	H	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
47	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
48	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
49	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
50	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
51	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
52	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
53	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
54	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J18	S
55	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J18	S
56	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J18	S
57	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J18	S
58	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J18	S
59	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J18	S
60	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J18	S
61	H	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
62	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
63	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
64	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
65	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
66	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
67	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
68	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
69	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J21	S
70	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J21	S
71	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J21	S
72	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J21	S
73	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J21	S
74	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J21	S
75	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J21	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
76	H	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
77	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
78	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
79	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
80	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
81	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
82	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
83	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
84	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J38	S
85	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J38	S
86	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J38	S
87	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J38	S
88	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J38	S
89	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J38	S
90	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J38	S
91	H	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
92	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
93	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
94	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
95	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
96	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
97	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
98	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
99	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J42	S
100	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J42	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
101	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J42	S
102	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J42	S
103	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J42	S
104	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J42	S
105	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J42	S
106	H	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
107	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
108	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
109	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
110	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
111	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
112	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
113	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
114	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J44	S
115	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J44	S
116	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J44	S
117	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J44	S
118	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J44	S
119	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J44	S
120	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J44	S
121	H	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
122	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
123	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
124	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
125	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
126	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
127	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
128	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
129	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J63	S
130	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J63	S
131	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J63	S
132	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J63	S
133	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J63	S
134	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J63	S
135	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J63	S
136	H	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
137	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
138	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
139	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
140	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
141	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
142	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
143	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J4	C
144	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J4	C
145	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J4	C
146	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J4	C
147	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J4	C
148	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J4	C
149	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J4	C
150	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J4	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
151	H	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
152	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
153	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
154	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
155	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
156	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
157	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
158	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J10	C
159	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J10	C
160	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J10	C
161	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J10	C
162	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J10	C
163	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J10	C
164	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J10	C
165	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J10	C
166	H	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
167	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
168	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
169	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
170	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
171	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
172	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
173	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J16	C
174	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J16	C
175	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J16	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
176	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J16	C
177	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J16	C
178	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J16	C
179	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J16	C
180	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J16	C
181	H	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
182	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
183	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
184	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
185	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
186	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
187	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
188	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J18	C
189	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J18	C
190	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J18	C
191	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J18	C
192	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J18	C
193	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J18	C
194	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J18	C
195	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J18	C
196	H	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
197	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
198	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
199	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
200	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
201	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
202	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
203	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J21	C
204	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J21	C
205	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J21	C
206	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J21	C
207	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J21	C
208	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J21	C
209	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J21	C
210	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J21	C
211	H	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
212	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
213	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
214	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
215	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
216	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
217	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
218	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J38	C
219	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J38	C
220	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J38	C
221	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J38	C
222	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J38	C
223	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J38	C
224	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J38	C
225	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J38	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
226	H	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
227	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
228	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
229	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
230	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
231	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
232	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
233	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J42	C
234	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J42	C
235	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J42	C
236	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J42	C
237	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J42	C
238	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J42	C
239	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J42	C
240	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J42	C
241	H	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
242	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
243	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
244	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
245	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
246	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
247	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
248	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J44	C
249	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J44	C
250	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J44	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
251	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J44	C
252	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J44	C
253	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J44	C
254	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J44	C
255	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J44	C
256	H	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
257	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
258	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
259	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
260	5-Cl	H	B3	COOH	G	J63	C
261	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
262	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
263	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J63	C
264	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J63	C
265	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J63	C
266	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J63	C
267	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J63	C
268	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J63	C
269	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J63	C
270	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J63	C
271	H	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
272	5-Me	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
273	5-Et	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
274	5-F	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
275	5-Cl	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
276	5-CF ₃	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
277	5-MeO	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
278	5-EtO	H	B9	COOH	CH ₂	J64	C
279	5-Me	6-Me	B9	COOH	CH ₂	J64	C
280	5-Et	6-Et	B9	COOH	CH ₂	J64	C
281	5-F	6-F	B9	COOH	CH ₂	J64	C
282	5-Cl	6-Cl	B9	COOH	CH ₂	J64	C
283	5-CF ₃	6-CF ₃	B9	COOH	CH ₂	J64	C
284	5-MeO	6-MeO	B9	COOH	CH ₂	J64	C
285	5-EtO	6-EtO	B9	COOH	CH ₂	J64	C
286	H	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
287	5-Me	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
288	5-Et	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
289	5-F	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
290	5-Cl	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
291	5-CF ₃	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
292	5-MeO	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
293	5-EtO	H	B10	COOH	CH ₂	J63	C
294	5-Me	6-Me	B10	COOH	CH ₂	J63	C
295	5-Et	6-Et	B10	COOH	CH ₂	J63	C
296	5-F	6-F	B10	COOH	CH ₂	J63	C
297	5-Cl	6-Cl	B10	COOH	CH ₂	J63	C
298	5-CF ₃	6-CF ₃	B10	COOH	CH ₂	J63	C
299	5-MeO	6-MeO	B10	COOH	CH ₂	J63	C
300	5-EtO	6-EtO	B10	COOH	CH ₂	J63	C

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
301	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J1	S
302	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J2	S
303	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
304	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J4	S
305	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J5	S
306	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J6	S
307	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J7	S
308	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J8	S
309	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J9	S
310	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J10	S
311	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J11	S
312	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J12	S
313	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J13	S
314	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J14	S
315	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
316	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J16	S
317	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J17	S
318	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J18	S
319	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J19	S
320	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J20	S
321	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J21	S
322	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J22	S
323	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J23	S
324	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J24	S
325	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J25	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
326	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J26	S
327	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J27	S
328	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
329	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J29	S
330	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J30	S
331	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J31	S
332	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J32	S
333	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J33	S
334	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J34	S
335	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
336	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J36	S
337	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
338	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J38	S
339	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
340	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J40	S
341	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
342	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J42	S
343	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J43	S
344	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J44	S
345	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
346	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J46	S
347	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
348	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J48	S
349	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J49	S
350	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
351	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J51	S
352	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J52	S
353	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J53	S
354	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
355	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J55	S
356	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J56	S
357	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J57	S
358	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J58	S
359	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J59	S
360	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J60	S
361	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J61	S
362	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
363	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J63	S
364	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
365	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
366	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
367	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J67	S
368	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J68	S
369	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J69	S
370	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J4	S
371	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J4	S
372	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J4	S
373	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J4	S
374	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J10	S
375	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J10	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
376	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J10	S
377	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J10	S
378	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J13	S
379	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J13	S
380	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J13	S
381	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J13	S
382	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J16	S
383	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J16	S
384	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J16	S
385	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J16	S
386	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J18	S
387	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J18	S
388	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J18	S
389	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J18	S
390	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J21	S
391	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J21	S
392	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J21	S
393	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J21	S
394	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J35	S
395	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J35	S
396	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J35	S
397	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J35	S
398	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J37	S
399	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J37	S
400	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J37	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
401	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J37	S
402	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J39	S
403	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J39	S
404	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J39	S
405	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J39	S
406	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J41	S
407	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J41	S
408	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J41	S
409	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J41	S
410	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J45	S
411	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J45	S
412	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J45	S
413	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J45	S
414	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J47	S
415	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J47	S
416	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J47	S
417	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J47	S
418	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J50	S
419	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J50	S
420	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J50	S
421	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J50	S
422	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J63	S
423	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J63	S
424	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J63	S
425	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J63	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
426	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J63	SO
427	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J63	SO
428	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J63	SO
429	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J63	SO
430	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J63	SO
431	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
432	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
433	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
434	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
435	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
436	5-CN	H	B1	COOH	CH ₂	J63	単結合
437	5-CN	H	B2	COOH	CH ₂	J63	単結合
438	5-CN	H	B3	COOH	CH ₂	J63	単結合
439	5-CN	H	B4	COOH	CH ₂	J63	単結合
440	5-CN	H	B5	COOH	CH ₂	J63	単結合
441	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J4	S
442	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J10	S
443	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J13	S
444	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J16	S
445	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J18	S
446	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J21	S
447	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J35	S
448	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J37	S
449	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J39	S
450	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J41	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
451	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J45	S
452	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J47	S
453	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J50	S
454	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J63	S
455	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J63	SO
456	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
457	5-CN	H	B6	COOH	CH ₂	J63	単結合
458	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J4	S
459	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J10	S
460	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J13	S
461	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J16	S
462	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J18	S
463	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J21	S
464	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J35	S
465	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J37	S
466	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J39	S
467	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J41	S
468	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J45	S
469	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J47	S
470	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J50	S
471	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J63	S
472	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J63	SO
473	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
474	5-CN	H	B7	COOH	CH ₂	J63	単結合
475	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J10	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
476	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J13	S
477	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J13	S
478	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J16	S
479	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J18	S
480	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J21	S
481	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J35	S
482	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J37	S
483	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J39	S
484	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J41	S
485	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J45	S
486	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J47	S
487	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J50	S
488	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J63	S
489	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J63	SO
490	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
491	5-CN	H	B8	COOH	CH ₂	J63	単結合
492	H	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
493	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J64	S
494	H	H	B11	COOH	CH ₂	J63	S
495	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
496	H	H	B2	COOH	CH ₂	J63	S
497	H	H	B4	COOH	CH ₂	J63	S
498	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J63	SO ₂
499	H	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
500	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
501	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
502	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
503	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
504	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
505	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
506	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J3	S
507	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J3	S
508	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J3	S
509	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J3	S
510	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J3	S
511	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J3	S
512	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J3	S
513	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J3	S
514	H	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
515	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
516	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
517	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
518	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
519	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
520	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
521	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J15	S
522	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J15	S
523	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J15	S
524	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J15	S
525	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J15	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
526	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J15	S
527	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J15	S
528	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J15	S
529	H	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
530	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
531	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
532	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
533	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
534	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
535	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
536	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J28	S
537	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J28	S
538	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J28	S
539	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J28	S
540	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J28	S
541	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J28	S
542	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J28	S
543	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J28	S
544	H	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
545	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
546	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
547	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
548	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
549	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
550	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
551	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J35	S
552	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J35	S
553	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J35	S
554	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J35	S
555	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J35	S
556	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J35	S
557	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J35	S
558	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J35	S
559	H	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
560	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
561	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
562	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
563	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
564	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
565	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
566	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J37	S
567	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J37	S
568	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J37	S
569	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J37	S
570	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J37	S
571	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J37	S
572	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J37	S
573	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J37	S
574	H	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
575	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
576	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
577	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
578	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
579	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
580	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
581	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J39	S
582	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J39	S
583	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J39	S
584	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J39	S
585	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J39	S
586	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J39	S
587	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J39	S
588	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J39	S
589	H	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
590	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
591	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
592	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
593	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
594	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
595	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
596	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J41	S
597	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J41	S
598	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J41	S
599	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J41	S
600	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J41	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
601	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J41	S
602	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J41	S
603	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J41	S
604	H	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
605	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
606	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
607	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
608	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
609	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
610	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
611	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J45	S
612	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J45	S
613	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J45	S
614	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J45	S
615	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J45	S
616	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J45	S
617	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J45	S
618	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J45	S
619	H	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
620	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
621	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
622	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
623	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
624	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
625	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
626	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
627	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J47	S
628	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J47	S
629	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J47	S
630	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J47	S
631	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J47	S
632	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J47	S
633	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J47	S
634	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J47	S
635	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J47	S
636	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J47	S
637	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J47	S
638	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J47	S
639	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J47	S
640	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J47	S
641	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J47	S
642	H	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
643	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
644	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
645	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
646	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
647	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
648	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
649	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J50	S
650	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J50	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
651	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J50	S
652	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J50	S
653	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J50	S
654	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J50	S
655	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J50	S
656	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J50	S
657	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
658	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
659	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
660	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
661	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
662	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
663	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J54	S
664	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J54	S
665	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J54	S
666	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J54	S
667	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J54	S
668	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J54	S
669	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J54	S
670	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J54	S
671	H	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
672	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
673	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
674	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
675	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
676	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
677	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
678	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J62	S
679	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J62	S
680	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J62	S
681	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J62	S
682	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J62	S
683	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J62	S
684	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J62	S
685	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J62	S
686	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
687	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
688	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
689	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
690	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
691	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
692	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J64	S
693	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J64	S
694	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J64	S
695	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J64	S
696	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J64	S
697	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J64	S
698	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J64	S
699	H	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
700	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
701	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
702	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
703	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
704	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
705	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
706	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J65	S
707	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J65	S
708	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J65	S
709	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J65	S
710	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J65	S
711	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J65	S
712	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J65	S
713	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J65	S
714	H	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
715	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
716	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
717	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
718	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
719	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
720	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
721	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J66	S
722	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J66	S
723	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J66	S
724	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J66	S
725	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J66	S

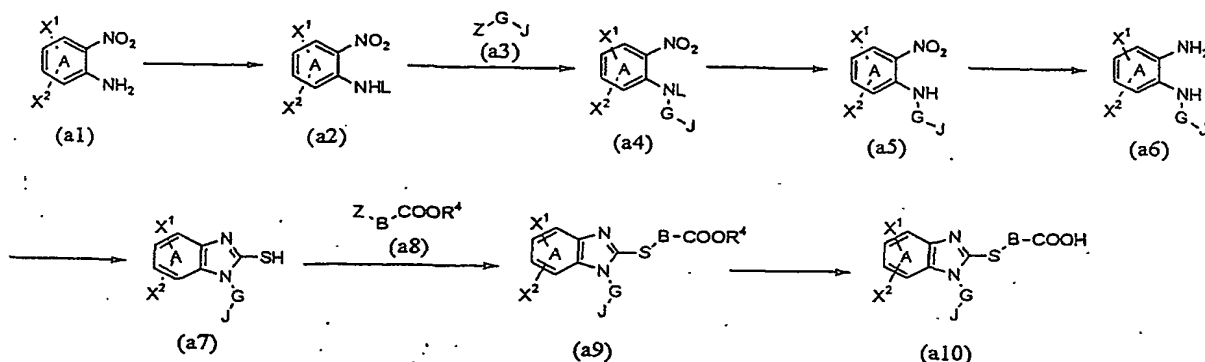
化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
726	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J66	S
727	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J66	S
728	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J66	S
729	H	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
730	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
731	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
732	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
733	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
734	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
735	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
736	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J72	S
737	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J72	S
738	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J72	S
739	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J72	S
740	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J72	S
741	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J72	S
742	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J72	S
743	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J72	S
744	H	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
745	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
746	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
747	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
748	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
749	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
750	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S

化合物No.	X ¹	X ²	B	E	G	J	M
751	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J73	S
752	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J73	S
753	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J73	S
754	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J73	S
755	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J73	S
756	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J73	S
757	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J73	S
758	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J73	S
759	H	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
760	5-Me	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
761	5-Et	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
762	5-F	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
763	5-Cl	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
764	5-CF ₃	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
765	5-MeO	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
766	5-EtO	H	B3	COOH	CH ₂	J74	S
767	5-Me	6-Me	B3	COOH	CH ₂	J74	S
768	5-Et	6-Et	B3	COOH	CH ₂	J74	S
769	5-F	6-F	B3	COOH	CH ₂	J74	S
770	5-Cl	6-Cl	B3	COOH	CH ₂	J74	S
771	5-CF ₃	6-CF ₃	B3	COOH	CH ₂	J74	S
772	5-MeO	6-MeO	B3	COOH	CH ₂	J74	S
772	5-EtO	6-EtO	B3	COOH	CH ₂	J74	S

本発明で用いられる（以下、これも「本発明の」と表記することがある。）ベンズイミダゾール誘導体（1）において、EがCOOH、MがSである場合、例えば以下に示す合成法（A）により製造することができる。

合成法（A）

5



[式中、Zはハロゲンを示し、Aを付した環、B、 X^1 、 X^2 、 R^4 、G、およびJは前記に同じである。]

10 なお、ここではAを付した環がベンゼン環の場合について説明するが、これがピリジン環である場合も同様に考えてよい。

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体（a1）のアミノ基をLにより保護し、（a2）を得る。これにハライド誘導体（a3）を反応させて（a4）を得、Lを脱保護することにより（a5）を得る。（a5）のニトロ基を還元し、オルトフェニレンジアミン誘導体（a6）を得る。これにCS₂またはエチルキ
 15 サントゲン酸カリウムを反応させ、化合物（a7）とした後、これにハライドエステル誘導体（a8）を反応させ、本発明の化合物（a9）を得ることができる。（a9）の-COOR⁴を必要に応じて加水分解することで、R⁴が水素原子である、本発明のベンズイミダゾール誘導体（a10）を得ることができ
 20 る。また、2-ニトロアニリン誘導体（a1）に対して無保護のままハライド誘導体（a3）を反応させることにより、化合物（a5）を直接得ることも可能である。保護基Lとしては、トリフルオロアセチル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。

2-ニトロアニリン誘導体 (a 2) とハライド誘導体 (a 3) との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et₃N、NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃の適当な温度で攪拌することにより行うことができる。

- 5 ニトロ基の還元は通常の接触還元反応の条件に従い、例えば、酸性、中性、または塩基性条件下、Pd-C等の触媒存在下、室温～100℃の温度で水素ガスと反応させることにより行うことができる。また、酸性条件下で、亜鉛やスズを用いて処理する方法、中性またはアルカリ性条件下で亜鉛末を用いる方法により行うことができる。
- 10 オルトフェニレンジアミン誘導体 (a 6) の環化はCS₂、またはエチルキサンチン酸カリウムを用いて反応することができる。CS₂の反応は、例えばザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1954年19巻631-637頁 (ピリジン溶液) またはザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1993年36巻1175-1187頁 (エタノール溶液) 記載の方法により行うことができる。エチルキサンチン酸カリウムの反応は、オーガニック・シンセシス1963年4巻569-570頁記載の方法により行うことができる。
- 15

- チオベンズイミダゾール類 (a 7) とハライドエステル (a 8) との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et₃N、NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。
- 20

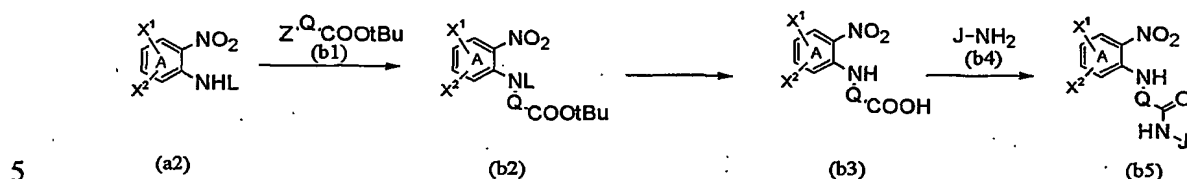
カルボキシ保護基R⁴の脱離反応としては、水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法を用いることが好ましい。

- 25 前記のハライド誘導体の合成法は限定されないが、例えば、一般的に有機合成で使用される水酸基のハロゲン化反応、メチル基のラジカルハロゲン化反応等により合成できる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、EがCOOH、Mが

S、Gがアミド結合である場合、以下に示す合成法（B）により製造することができる。

合成法（B）



[式中、Qはメチレン基、フェニレン基等を示し、Zはハロゲンを示す。Aを付した環、X¹、X²、J、およびLは前記に同じである。]

10 なお、ここではAを付した環がベンゼン環の場合について説明するが、これがピリジン環である場合も同様に考えてよい。

すなわち、アニリン誘導体（a2）にtert-ブチルエステルハライド誘導体（b1）を反応させて化合物（b2）を得、これを酸性条件下で加水分解することにより（b3）を得る。これにアミン誘導体（b4）を縮合させて（b5）を得、以後、合成法（A）と同様に、還元、環化、アルキル化、および脱保護することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体を得られる。

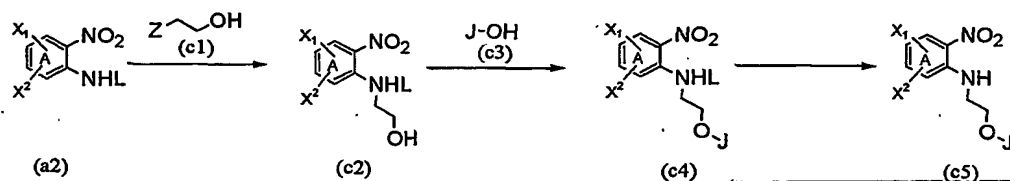
15

縮合アミド化の条件は、縮合剤を用いる一般的な方法が用いられる。縮合剤としては、DCC、DIPC、EDC=WSCI、WSCI・HCl、BOP、DPPA等が挙げられ、これらを単独で用いるかまたはHONSu、HOBT、HOObt等と組み合わせて用いる。反応はTHF、クロロホルム、t-ブタノール等の適当な溶媒中、0℃～200℃の適当な温度条件下で行われる。

20

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体（1）において、EがCOOH、MがS、Gがエーテル結合を有する場合においては、以下に示す合成法（C）により製造することができる。

合成法（C）



[式中、Zはハロゲンを示す。Aを付した環、 X^1 、 X^2 、J、およびLは前記に同じである。]

- 5 なお、ここではAを付した環がベンゼン環の場合について説明するが、これがピリジン環である場合も同様に考えてよい。

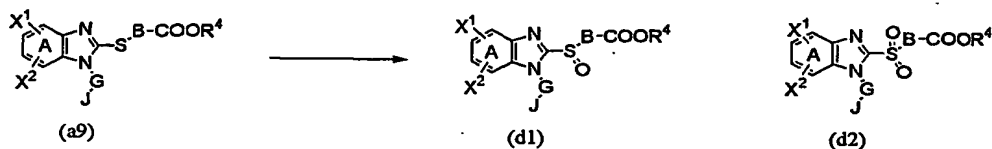
- すなわち、アニリン誘導体 (a 2) に、たとえばハライドアルコール誘導体 (c 1) を反応させ、化合物 (c 2) を得る。これにフェノール誘導体 (c 3) を反応させ、エーテル体 (c 4) を得、これを加水分解することにより
- 10 (c 5) を得る。以後、合成法 (A) と同様に、還元、環化、アルキル化、および脱保護することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体を得られる。

- エーテル化反応はトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン化合物およびDEAD、TMAD等のアゾ化合物を用い、N-メチルモルホリン、THFなどの適当な溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ の適当な温度条件下で
- 15 光延反応およびその類似反応により行われる。その他の反応については合成法 (A) と同様に行なうことができる。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (1) において、Mがスルホキシドまたはスルホンの場合は以下に示す合成法 (D) により製造することができる。

合成法 (D)

20



[式中、Aを付した環、B、 X^1 、 X^2 、J、および R^4 は前記に同じである。]

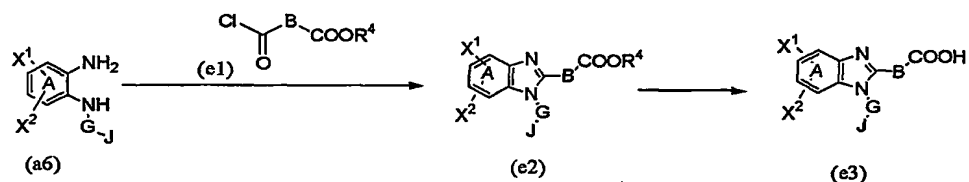
すなわち、チオベンズイミダゾール化合物 (a 9) を過酸化化合物と適当な

溶媒中で反応させることにより、スルホキシド誘導体 (d 1) および／またはスルホン誘導体 (d 2) が得られる。用いられる過酸化化合物としては、例えば過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。

- 5 化合物 (a 9) と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、一般的に 1. 2 倍モル～5 倍モル量程度用いることが好ましい。各反応は通常 0～50℃程度、好ましくは 0℃～室温で行われ、一般的に 4～20 時間程度で終了する。

- 10 本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (1) において、M が単結合の場合には以下に示す合成法 (E) により製造することができる。

合成法 (E)



- 15 [式中、A を付した環、B、X¹、X²、G、J、および R⁴ は前記に同じである。]

- すなわち、オルトフェニレンジアミン誘導体 (a 6) に公知の酸クロリド誘導体 (e 1) を反応させ、ベンズイミダゾール誘導体 (e 2) を得ることができる。(e 2) の -COOR⁴ を必要に応じて加水分解することで、本発明の
 20 ベンズイミダゾール誘導体 (e 3) を得ることができる。

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体はザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1993 年 36 巻 1175-1187 頁、US 5124336、US 5021443 等を参考にして合成できる。

- 25 本発明のベンズイミダゾール誘導体は、必要に応じて医学上許容される非毒性のカチオン塩に変換することができる。かかる塩としては、Na⁺、K⁺等の

- アルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン（Lysine）、コリン、エタノールアミン、N，N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 Na^{+} 、 Ca^{2+} 、リシン（Lysine）、コリン、N，N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

本発明の前記式（1）で表されるベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼ活性を阻害する効果があり、ヒトキマーゼ活性阻害剤として臨床応用可能な
10 予防剤および／または治療剤として使用することができる。

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物とし、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

- 15 該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒
20 剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等をゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

- 25 非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解

する場合等が挙げられる。

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

- 5 直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

- 経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば水易溶性のポリアク
10 リル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えばセルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合し
15 て用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

- 点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることが
20 できる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができ、また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

- 25 点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

また、鼻、口等から吸入する場合においては、安息香酸誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルス

プレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした安息香酸誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができる。

また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

10 本発明のベンズイミダゾール誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日/人である。

15 ここで、ヒトキマーゼが関与する疾患としては、例えば炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、骨・軟骨代謝疾患等が挙げられる。

また、本発明のヒトキマーゼ活性阻害剤を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

20 実施例

以下に実施例を示して本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[実施例1]

25 4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール)-2-イルチオ)酪酸(化合物No. 127)の製造

[工程1]

4-メトキシ-2-ニトロアニリン 3026mg (18mmol) をアセトニトリル 60ml に溶解させ、トリフルオロ酢酸無水物 3.00ml (2

1. 6 mmol) を加えて3時間還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、ヘキサンを加えて結晶化した。これをろ別し、乾燥させて4-メトキシ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.396 g を得た (収率=82%)。

[工程2]

- 5 次に4-メトキシ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.59 g (6 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させ、炭酸カリウム 1.27 g (7.2 mmol)、1-クロロメチルナフタレン 1.08 g (7.8 mmol) を加え、100℃で3時間加熱した。3時間後、5 M水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加えて100℃で1.5時間加熱した。
- 10 室温まで冷却し、ジエチルエーテル 100 ml に溶かし、50 ml の水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。有機相を減圧濃縮し、シリカゲルカラム1クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=5:1) で精製、減圧濃縮、乾燥させ、橙色固体の((1-ナフチル)メチル)(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミン 1.476 g を得た (収率80%)。

15 [工程3]

- 続いて((1-ナフチル)メチル)(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミン 1.476 g (4.79 mmol) に1, 4-ジオキサン 8 ml、エタノール 8 ml を加え、さらに5 M水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml、亜鉛末 1.25 g を加えて100℃にて加熱した。2時間後、さらに5 M水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml、亜鉛末 1.25 g を加えて加熱した。反応
- 20 開始から3時間後、室温にまで冷却し、セライトろ過を行い、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮、乾燥させ、褐色オイルの((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミン 1.21 g を得た (収率=91%)。

25 [工程4]

引き続き、((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミン 1.2 g (4.3 mmol) をエタノール 30 ml に溶かし、二硫化炭素 10 ml を加えて還流した。12時間後、減圧濃縮し、エタノール

10 ml を加え、超音波浴にかけた。生じた固体をろ別し、エタノールで洗浄後 (2 ml × 2)、乾燥して 1- (1-ナフチル) メチル-5-メトキシベンズイミダゾール-2-チオールを 620 mg 得た (2 工程での収率 = 45%)。

[工程 5]

5. 1- (1-ナフチル) メチル-5-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール 32 mg (0.1 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml を加えた後、トリエチルアミン 21 μ l (0.15 mmol) を加え、4-ブロモ-n-酪酸エチル 17 μ l (0.12 mmol) を加え、80°C で 10 時間加熱撹拌した。この後、水を加えてジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、回収、乾燥した。

[工程 6]

- 続いて、得られた残渣をメタノール 5 ml に溶かし、4 M 水酸化リチウム水溶液を 0.5 ml 加え、50°C で 3 時間加熱した。3 時間後、6 M 塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機相を減圧濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、乾燥して 4- ((1- ((1-ナフチル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール) -2-イルチオ) 酪酸 13.4 mg を得た (2 段階での収率 = 33%)。
- LC-MS : 計算値 = 406.14、実測値 (M+1)⁺ = 407.3

20 [実施例 2]

4- ((1- ((1-ナフチル) メチル) -5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール) -2-イルチオ) 酪酸 (化合物 No. 131) の製造

- 3, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリン 500 mg (2.87 mmol) をエタノール 5 ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素置換の後、50°C で 12 時間加熱した。冷却後、セライトろ過した。これを減圧濃縮し、乾燥して 2-アミノ-4, 5-ジフルオロアニリン 409 mg を得た。

引き続き、このままエタノール 20 ml、二硫化炭素 5 ml を加え、8

0℃にて12時間加熱した。冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製、乾燥して、5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-チオールを346mg得た（2工程での収率=65%）。

- 5 次に5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-チオール 93.1mg（0.5mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド 2mlに溶解させ、トリエチルアミン 104 μ l、4-ブromo酪酸エチル 117mgを加えて80℃で12時間加熱した。冷却後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製し、回収、乾燥して、4-（5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）酪酸エチルエステルを11.3mg得た（収率=75%）。

- 次に4-（5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）酪酸エチルエステル 55mgをN,N-ジメチルホルムアミド 2mlに溶解させ、炭酸カリウム 38mg（0.296mmol）、1-クロロメチルナフタレン 49mg（0.276mmol）を加え、80℃で3時間加熱した。室温まで冷却し、水を加え、ジエチルエーテル抽出して硫酸マグネシウムで脱水した。有機相を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製し、回収、乾燥して4-（1-（（1-ナフチル）メチル）-5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）酪酸エチルエステルを66mg得た（収率=82%）。

- 20 続いて、4-（1-（（1-ナフチル）メチル）-5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）酪酸エチルエステル 66mgをメタノール 3mlに溶かし、4M水酸化リチウム水溶液を0.5ml加え、50℃で2時間加熱した。2時間後、6M塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機相を減圧濃縮し、乾燥して4-（1-（（1-ナフチル）メチル）-5,6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）酪酸 60mgを得た（収率=98%）。

LC-MS : 計算値 = 412.11、実測値 (M+1)⁺ = 413.3

[実施例3]

4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸 (化合物No. 363) の製造

5 [工程1]

4-シアノ-2-ニトロアニリン 979mg (6mmol) をアセトニトリル 18ml に溶解させ、無水トリフルオロ酢酸 1.00ml (7.2mmol) を加えて1.5時間還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮、乾燥させて4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 1.396g を得た
10 (収率=90%)。

[工程2]

次に4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 3.14g (12.1mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶解させ、水素化ナトリウム (60% 油状) 602.3mg (15.1mmol) を氷冷下に加えた
15 後、室温にて2時間攪拌した。続いて、1-ブロモメチルナフタレン 3.35g (15.2mmol) を室温下に加え、還流した。10時間後、5M水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加えて1時間30分還流した。室温まで冷却し、酢酸エチル 300ml に溶かし、150ml の水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。有機相を減圧濃縮し、ヘキサン-アセトン=2:1の混合溶媒
20 を加えて析出したものをろ別乾燥させ、橙色固体の ((1-ナフチル)メチル) (4-シアノ-2-ニトロフェニル) アミン 2.032g を得た (収率 54%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ : 5.01 (2 H, d), 6.92 (1 H, d), 7.4 - 7.6 (6 H, m), 7.87 (1 H, dd),
25 8.55 (1 H, s), 8.74 (1 H, s).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm)

δ : 45.5, 98.3, 115.4, 118.0, 122.5, 125.62, 125.64, 126.5, 127.1, 129.3, 129.4, 130.8, 131.0, 132.0, 132.3, 134.2, 138.0, 147.1.

[工程3]

- 続いて、((1-ナフチル)メチル)(4-シアノ-2-ニトロ-フェニル)アミン 1.60 g (5.27 mmol) にエタノール 8 ml、テトラヒドロフラン 8 ml を加えた。さらに炭酸カリウム 2.9 g (21 mmol) を加え、窒素置換した後、10%パラジウム-炭素を 160 mg 加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。2時間後、さらに10%パラジウム-炭素を 160 mg 加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。反応開始から4時間30分後、室温にまで冷却し、セライトろ過を行い、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-アセトン=3:1)で精製し、無色液体の((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-シアノフェニル)アミン 1.16 g を得た。

[工程4]

- 引き続き、((1-ナフチル)メチル)(2-アミノ-4-シアノフェニル)アミン 0.72 g (2.63 mmol) をエタノール 16 ml に溶かし、エチルキサントゲン酸カリウム 507.5 mg (3.17 mmol) を加えて還流した。17時間後、さらにエチルキサントゲン酸カリウム 504.2 mg (3.15 mmol) を加えて還流した。反応開始から40時間後、活性 Norit A (和光純薬工業製) を 0.37 g 加えて15分間還流した。反応系をセライトろ過した後、ろ液に70℃の水 100 ml を加えて70℃に加熱し、40%酢酸水を滴下した。さらに酢酸 1 ml を加えたのち、室温まで冷却し、1時間攪拌した。生じた結晶をろ別、乾燥して1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-チオールを 522.6 mg 得た(2工程での収率=63%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

- δ: 5.99 (2 H, s), 6.90 (1 H, dd), 7.03 (1 H, d), 7.26 (1 H, dt), 7.36 (1 H, dt), 7.49 - 7.59 (4 H, m), 7.81 (1 H, d), 7.89 (1 H, d), 8.16 (1 H, d).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm)

δ : 45.6, 105.6, 113.2, 118.7, 122.6, 124.2, 125.0, 125.9, 126.4,
126.5, 128.3, 128.6, 129.7, 130.5, 131.3, 133.5, 135.7, 171.9.

[工程5]

- 得られた1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール
5 -2-チオール 65mg (0.2mmol) に炭酸カリウム 41mg (0.
3mmol) を加え、N, N-ジメチルホルムアミド 3ml を加えた後、4-
ブロモ-n-酪酸エチル 50mg (0.26mmol) を加え、80℃で
10時間加熱撹拌した。この後、水を加えてジエチルエーテルで抽出し、減圧
濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-
10 酢酸エチル=3:2) で精製し、黄色オイル状の4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエ
ステル 56mg を得た (収率65%)。

LC/MS: 計算値M=429.15、実測値 (M+1)⁺=430.3

[工程6]

- 15 4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-
2-イルチオ)酪酸エチルエステル 56mg をメタノール 5ml に溶かし、
4M水酸化リチウム水溶液を0.5ml 加え、50℃で5時間加熱した。5時
間後、6M塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮後、
分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=20:1) で精製
20 し、乾燥して4-((1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミ
ダゾール-2-イルチオ)酪酸 27mg を得た (収率53%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm)

- δ : 2.13 (2 H, pentet), 2.45 (2 H, t), 3.50 (2 H, d), 5.85 (2H, s),
6.68 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.82 (1H, d),
25 7.93 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm)

δ : 24.3, 31.6, 32.4, 45.4, 104.7, 110.1, 119.6, 121.9, 122.3, 123.1,
125.1, 125.3, 126.1, 126.7, 128.5, 128.8, 129.5, 130.1, 133.4, 155.9,

174. 3.

[実施例 4]

4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチル酪酸 (化合物 No. 457) の製造

- 5 (1-ナフチル)メチル (4-シアノ-2-ニトロフェニル) アミン
310 mg (1.13 mmol) にテトラヒドロフラン 6 ml を加えて氷冷
し、エチル (3, 3-ジメチル)-グルタル酸クロリド 430 mg (2.
08 mmol) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。16 時間後にセライト
ろ過し、溶媒を減圧濃縮した後、エタノール 6 ml、濃塩酸 2 ml を加えて
10 10 時間還流した。反応系に飽和重曹水を加え、pH=8 にした後、酢酸エチ
ルで抽出し、硫酸マグネシウムで脱水した。有機相を減圧濃縮し、得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-アセトン=2:1) で
精製し、黄色オイル状の 4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノ
ベンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチル酪酸エチルエステル 4
15 51.26 mg を得た。

- 引き続き、得られた化合物にテトラヒドロフラン 2 ml、エタノール 4 ml
1、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加えて室温で攪拌した。2 時間後、
さらに 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加えて 50℃ で加熱、攪拌した。
2 時間後、反応系を冷却し、飽和クエン酸水溶液で pH=3 にした後、水 4
20 0 ml を加えて酢酸エチルで抽出した (40 ml × 2)。有機相を減圧濃縮し
て得られた残渣を薄層分取クロマトグラフィー (メルク社製 Art. 1379
2) で精製、回収して 4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-シアノベ
ンズイミダゾール-2-イル)-3, 3-ジメチル酪酸を 89 mg 得た (2 段
階の収率=20%)。

- 25 LC/MS: 計算値 M=397.18、実測値 (M+1)⁺=398.3

[実施例 5]

4-(1-((1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)
酪酸 (化合物 No. 121) の製造

ベンズイミダゾール-2-チオール 115.5 g (0.769 mol) をトルエン 225 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 102.2 g (1.000 mol, 1.3 eq) および 4-ブロモ酪酸エチル 175.4 g (0.923 mol, 1.2 eq) を加え、80℃で12時間反応した。反応後に反応液を水 500 ml に注入し、酢酸エチル 500 ml、250 ml の順に抽出した。有機相を水 300 ml (2回)、飽和食塩水 300 ml の順に洗浄し、硫酸マグネシウム脱水 (活性炭 5 g 処理) 後、減圧濃縮して粗体 196 g を得た。これをジイソプロピルエーテル 600 ml で再結晶し、析出結晶を冷ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して 4-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステル 173 g を得た (収率 85%、微黄白色結晶)。

次に 4-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステル 20.2 g (76.2 mmol)、1-クロロメチルナフタレン 16.1 g (91.4 mmol)、炭酸カリウム 12.6 g (91.4 mmol) に N,N-ジメチルホルムアミド 200 ml を加え、80℃で5時間攪拌した。反応溶液に水 200 ml を加え、酢酸エチルで抽出し (150 ml × 3)、水洗浄 (100 ml × 3) した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、粗体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、4-(1-((1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステル 23.7 g を得た (収率 77%)。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, ppm)

δ: 1.22 (3 H, t, J = 7.09Hz), 2.13 (2 H, m), 2.56 (2 H, t, J = 7.42Hz), 3.48 (2 H, t, 7.09Hz), 4.11 (2 H, q, J = 7.09Hz), 5.80 (2 H, s), 6.68 (1 H, d, J = 6.10Hz), 7.05 - 7.11 (2 H, m), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.57 - 7.65 (2 H, m), 7.72 - 7.80 (2 H, m), 7.93 (1 H, d, J = 7.75Hz), 8.07 (1 H, d, J = 8.08Hz).

引き続き、4-(1-((1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステル 23.5 g (58.1 mmol) を THF

- F 240ml、メタノール 120ml に溶解し、4M水酸化リチウム水溶液 29ml (116mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応溶液に飽和クエン酸水溶液を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出し (150ml × 3)、水洗浄 (150ml × 3) した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターにて溶媒留去した。残渣をイソプロピルアルコール 900ml から再結晶して 4- (1- (1-ナフチル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 20.7g を得た (収率95%)。

計算値M=376.12、実測値 (M+1)⁺=377.2

[実施例6]

- 10 4- (1- (1-ナフチル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸ナトリウム塩 (化合物No. 121のNa塩) の製造

- 4- (1- (1-ナフチル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 1.00g (2.65mmol) を水 10ml に懸濁させ、1M水酸化ナトリウム水溶液 26.5ml (2.65mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液を氷結させた後に凍結乾燥して、4- (1- (1-ナフチル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸ナトリウム塩 981mg を得た (収率93%)。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆, ppm)

- δ: 1.83 (2 H, m), 1.98 (2 H, m), 3.34 (2 H, m), 5.90 (2 H, s), 6.55 (1 H, d, J = 6.76Hz), 7.08 - 7.19 (2 H, m), 7.27 - 7.38 (2 H, m), 7.61 - 7.64 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, J = 8.41Hz), 7.99 (1 H, d, J = 7.75Hz), 8.24 (1 H, d, J = 8.08Hz).

[実施例7]

- 25 4- (1- (8-メチル-1-ナフチル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 (化合物No. 492) の製造

1, 8-ジメチルナフタレン 840mg (5.11mmol) の四塩化炭素 10ml に溶解し、NBS 890mg (5.0mmol) およびAIBN 41mg (0.25mmol) を加え、90℃で1時間撹拌した。反応溶液を

濾過して塩を除き、ロータリーエバポレーターにて溶媒留去した。生じた残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン）にて精製し、1-ブロモメチル-8-メチルナフタレン 330 mg (1.4 mmol) を得た（収率28%）。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, ppm)

5 δ: 3.124 (3 H, s), 5.170 (2 H, s), 7.361 - 7.412 (3 H, m), 7.535 (1 H, dd), 7.709 - 7.756 (1 H, m), 7.829 (1 H, dd).

次に4-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸エチルエステル 111 mg (0.42 mmol)、1-ブロモメチル-8-メチルナフタレン 108 mg (0.46 mmol)、炭酸カリウム 83 mg (0.60 mmol) にN, N-ジメチルホルムアミド 2.0 mlを加え、80℃で3時間攪拌した。反応溶液を濾過して塩を除き、ロータリーエバポレーターにて溶媒留去した。生じた残渣を薄層分取クロマトグラフィー（酢酸エチル-クロロホルム=1:8）にて精製し、4-(1-((8-メチル-1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸エチルエステル 149.8 mg (0.36 mmol) を得た（収率86%）。

計算値M=418.17、実測値 (M+1)⁺=419.1

引き続き、4-(1-((8-メチル-1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸エチルエステル 149.8 mg (0.36 mmol) をメタノール 5 ml、水 5 mlに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液 3 mlを加え、60℃にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和クエン酸水溶液を加えてpH=3にし、酢酸エチルで抽出した。少量の水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。ロータリーエバポレーターにて溶媒留去して4-(1-((8-メチル-1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 159.8 mgを定量的に得た。

25 ¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, ppm)

δ: 2.158 (2 H, m), 2.596 (2 H, t), 3.066 (3 H, s), 3.454 (2 H, t), 6.086 (2 H, s), 6.471 (1 H, d), 7.048 (1 H, d), 7.129 - 7.204 (2 H, m), 7.242 - 7.298 (1 H, m), 7.389 - 7.435 (2 H, m), 7.751 - 7.793 (3 H, m).

計算値 $M=390.14$ 、実測値 $(M+1)^+=391.1$

[実施例8]

4-(1-((8-メチル-1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸(化合物No. 493)の製造

- 5 実施例7と同様にして表題化合物を得た。工程2において、4-(5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチルエステルを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , ppm):

- δ : 2.183 (2 H, m), 2.262 (3 H, s), 2.355 (3 H, s), 2.633 (2 H, t),
3.076 (3 H, s), 3.435 (1 H, t), 6.051 (2 H, s), 6.455 (1 H, dd), 6.853
10 (1 H, d), 7.193 (2 H, t), 7.410 (2 H, d), 7.544 (1 H, s), 7.742 -
7.763 (2 H, m).

計算値 $M=418.17$ 、実測値 $(M+1)^+=419.1$

[実施例9]

- 5-(1-((1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)-4-オキソ-3,3-ジメチル吉草酸(化合物No. 494)の製造
15

実施例3と同様の方法により、5-(1-((1-ナフチル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)-4-オキソ-3,3-ジメチル吉草酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-シアノ-2-ニトロアニリン → 2-ニトロアニリン

- 20 [工程5] 4-ブロモ-n-酪酸エチル → 5-ブロモ-4-オキソ-3,3-ジメチル吉草酸エチル

[工程6] 4M水酸化リチウム水溶液 → 1M水酸化ナトリウム水溶液

LC-MS: 計算値 $=432.15$ 、実測値 $(M+1)^+=433.2$

[実施例10]

- 25 4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸(化合物No. 126)の製造

実施例3と同様の方法により、4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸を得た。

ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-シアノー-2-ニトロアニリン → 4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン

[工程5] 炭酸カリウム → トリエチルアミン

5 [工程6] 4M水酸化リチウム水溶液 → 1M水酸化ナトリウム水溶液

LC-MS : 計算値 = 444.11、実測値 (M+1)⁺ = 445.3

[実施例11]

4-(1-(2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 (化合物No. 495) の製造

10 実施例3と同様の方法により、4-(1-(2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-シアノー-2-ニトロアニリン → 4-メトキシ-2-ニトロアニリン

15 [工程2] 水素化ナトリウム → 炭酸カリウム、1-ブロモメチルナフタレン → 2,5-ジメチル-1-クロロメチルベンゼン

[工程6] 4M水酸化リチウム水溶液 → 2M水酸化ナトリウム水溶液

LC-MS : 計算値 = 384.15、実測値 (M+1)⁺ = 385.3

[実施例12]

20 4-(1-(2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸 (化合物No. 337) の製造

実施例3と同様の方法により、4-(1-(2,5-ジメチルフェニル)メチル)-5-シアノベンズイミダゾール-2-イルチオ) 酪酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

25 [工程1] 4-シアノー-2-ニトロアニリン → 4-メトキシ-2-ニトロアニリン

[工程2] 水素化ナトリウム → 炭酸カリウム、1-ブロモメチルナフタレン → 2,5-ジメチル-1-ブロモメチルベンゼン

[工程6] 4M水酸化リチウム水溶液 → 2M水酸化ナトリウム水溶液

LC-MS : 計算値 = 379.14、実測値 (M+1)⁺ = 380.3

[実施例13]

4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-エトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸 (化合物No. 128) の製造

実施例1と同様の方法により、4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5-エトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-メトキシ-2-ニトロアニリン → 4-エトキシ-2-ニトロアニリン

LC-MS : 計算値 = 420.15、実測値 (M+1)⁺ = 421.3

[実施例14]

3-(1-((1-ナフチル)メチル)-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)プロパン酸 (化合物No. 496) の製造

実施例3と同様の方法により、3-(1-((1-ナフチル)メチル)-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)プロパン酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-シアノ-2-ニトロアニリン → 2-ニトロアニリン

[工程5] 4-ブロモ-n-酪酸エチル → 3-ブロモプロパン酸エチルメチル

LC-MS : 計算値 = 362.11、実測値 (M+1)⁺ = 363.3

[実施例15]

5-(1-((1-ナフチル)メチル)-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)吉草酸 (化合物No. 497) の製造

実施例3と同様の方法により、5-(1-((1-ナフチル)メチル)-ベンズイミダゾール-2-イルチオ)吉草酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

[工程1] 4-シアノ-2-ニトロアニリン → 2-ニトロアニリン

[工程5] 4-ブロモ-n-酪酸エチル → 5-ブロモ-吉草酸エチル

LC-MS : 計算値=390.14、実測値 (M+1)⁺=391.3

[実施例16]

5 4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸(化合物No.129)の製造

実施例1と同様の方法により、4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸を得た。ただし、反応は市販の2-アミノ-4,5-ジメチルアニリンを用い、工程4から行った。

10 LC-MS : 計算値=404.16、実測値 (M+1)⁺=405.3

[実施例17]

4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルスルホニル)酪酸(化合物No.498)の製造

実施例16の工程5で得られた4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸エチル 83mg (0.19mmol)を塩化メチレン 5mlに溶解し、MCPBA 70mg (0.40mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール 5mlに溶解し、
15 4M水酸化リチウム水溶液 1mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、6M塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウム乾燥して溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=20:1)にて精製し、4-(1-((1-ナフチル)メチル)-5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルスルホニル)酪酸 5
20 0.2mg (0.115mmol)を得た(2段階の収率=61%)。

LC-MS : 計算値=436.15、実測値 (M+1)⁺=437.2

[実施例18]

4-(1-((2,5-ジメチルフェニル)メチル)-7-アザベンズイミダ

ゾールー2-イルチオ) 酪酸の製造

実施例1と同様の方法により、4-(1-(2,5-ジメチルフェニル)メチル)-7-アザベンズイミダゾール-2-イルチオ)酪酸を得た。ただし、一部下記の試薬を用いた。

- 5 [工程1] 4-メトキシ-2-ニトロアニリン → 2-アミノ-3-ニトロピリジン

LC-MS: 計算値=355.14、実測値 (M+1)⁺=356.2

[実施例19]

組換えヒトマストセルキマーゼの調製

- 10 組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第266巻、17173頁 (1991年)) に従って調製した。すなわち、ヒトマストセルキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞 (Tn5) の培養液上清から、ヘパリンセファロース (ファルマシア) により精製した。さらに村
- 15 上らの報告 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第270巻、2218頁 (1995年)) に従って活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

[実施例20]

組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

- 20 実施例19で得られた1~5 ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50 μ lのバッファーA (0.5~3.0 M NaCl、50 mM トリス塩酸、pH 8.0) に本発明の化合物を含むDMSO溶液 2 μ lを加えた後、基質として0.5 mM スクシニル-アラニル-ヒスチジル-プロリル-フェニルアラニルパラニトロアニリド (バッケム社) を含む50 μ lのバッファーA
- 25 を加え、室温にて5分間反応させた。405 nMの吸光度の経時変化を測定し、阻害活性を調べた。

その結果、化合物No. 121、127、129、492、493にIC₅₀=1~10 nMの阻害活性、化合物No. 126、128、131、337、

363、494、495、496、497、498に $IC_{50}=10\sim100$ nMの阻害活性を認めた。

- 5 以上のように本発明のベンズイミダゾール誘導体は強いキマーゼ阻害活性を示す。したがって、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害物質として、臨床応用が可能な化合物であることが明らかとなった。

[実施例21]

ラット胃内強制経口投与における血中濃度測定

- 10 SD系雄性ラットを用い、絶食下、化合物番号121、127、363で示される化合物を30mg/kgの用量で胃内強制経口投与し、投与後、30分および1、2、4、8時間のポイントで採血した。採血後、直ちに血清成分を分離し、一般的な固相抽出法により本発明化合物を抽出し、得られたサンプルについてODSカラムを用いたHPLC分析し、未変化体量を測定した。結果を次表に示す。

15

化合物番号	AUC (外挿) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
121	226	122
127	181	76
363	182	77

以上の結果から、本発明の化合物は動態的に優れている化合物群であることがわかった。特にBが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ の化合物群は動態的に優れている。

[実施例22]

- 20 肝ミクロゾーム (Ms) を用いた in vitro 代謝試験
測定方法

○反応溶液組成・反応条件

		組成および操作		備考
再 構 築 系 組 成	組成	試薬名	終濃度	反応液量 0.5 mL
	バッファー	燐酸バッファー (pH7.4)	0.1 M	
	キレート剤	EDTA	1.0 mM	
	NADPH	塩化マグネシウム	3.0 mM	
	Generation System.	G6P	5.0 mM	
		G6PDH	1.0 IU	
	酵素	肝ミクロゾーム	1.0 mg/mL	
	基質	基質 (評価化合物)	5.0 μ M	
	反応開始液	NADPH	1.0 mM	
反応条件		37℃ インキュベーション (ウォーターバス・振動) 反応時間: 0, 2, 5, 10 および 30 分間		
反応停止液 (抽出液)		アセトニトリル		反応液の 3 倍量
除蛋白		3000rpm, 10min 遠心後 上清を採取、エバポレータにて溶媒除去		
再溶解液		分析用 HPLC 移動相にて再溶解		
分析		HPLC にて未変化体ピークを UV 検出器 により検出		

OMR 算出法

- 初濃度 (反応時間 0 分) の未変化体量を 100% とし、各反応時間での未変化体減少量と反応時間より代謝速度を求め、最大を示した時点の代謝速度を M R 値として評価する。

$$MR = (\text{反応時間 0 分の基質濃度} - \text{反応後の基質濃度}) \div \text{反応時間} \div \text{蛋白濃度} \\ (\text{nmol} / \text{分} / \text{mg 蛋白質})$$

これらの方法により、以下の測定結果を得た。

化合物番号	MR	30 分後の基室残存率 (%)
121	0.235	56.6
127	0.190	21.6
363	0.147	57.6

以上の結果より、本発明の化合物は代謝に安定な化合物群であることがわかる。特にBが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ の化合物群は代謝に安定な化合物群である。

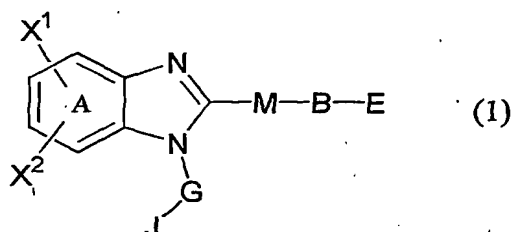
5 産業上の利用可能性

本発明のヒトキマーゼ活性阻害剤の有効成分であるベンズイミダゾール誘導体またはその塩は、強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。したがって、本発明のヒトキマーゼ活性阻害剤は、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防剤および／または治療剤として臨床応用することが可能である。

請求の範囲

1. 下記式 (1)

5



[式 (1) 中、A を付した環はピリジン環またはベンゼン環を表す。；

- X¹、X² は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハ
 10 ロメチル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ (ここで、R¹、R² は水素原子または炭素
 数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。)、 $-\text{COOR}^3$ (ここで、R³ は水素原子または
 炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6
 の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 3
 15 ~ 7 のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは
 分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分
 岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分
 岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖もし
 くは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル基 {これらの基がもちうる
 20 置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロ
 メチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハ
 ロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は任意の
 場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。} を表す。；

- B は置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖、環状もしくは分岐状のアル
 25 キレン基、置換もしくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖もしくは分岐状のアルケ

ニレン基 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭

- 素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル
 5 スルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。
 10 かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に—O—、—S—、—SO₂—、NR⁴—を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。ここで、R⁴は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。}を表す。;

- Eは、—COOR⁴、—SO₃R⁴、—CONHR⁵、—SO₂NHR⁴、—P
 15 O(OR⁶)₂、テトラゾール—5—イル基、5—オキソ—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル基、または5—オキソ—1, 2, 4—チアジアゾール—3—イル基（ここで、R⁴は上記定義に同じである。R⁵は水素原子、シアノ基、または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。R⁶は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、トリフルオロメチル
 20 ルスルホニル基、またはその医学上許容される塩を表す。）を表す。;

- Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基 {途中に—O—、—S—、—SO₂—、—NR⁴—を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接イミダゾール環の窒素原子に結合することはない。また、R⁴は上記定義に同じである。その置換基は、
 25 ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキシ基である。}を表す。;

- Jは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4～10のアリール基 {これらの基がもちうる置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 COOR^7 (ここで、 R^7 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基 (隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。また、これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基で置換されてもよい。}を表す。;

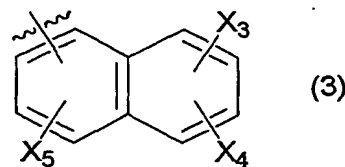
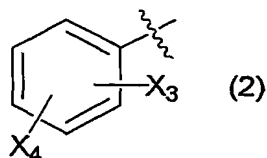
- Mは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、単結合、または CR^8R^9 (ここで、 R^8 、 R^9 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)を表す。;]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩を有効成分として含有するヒトキマーゼ活性阻害剤。

2. 上記式(1)において、Aを付した環がベンゼン環である請求項1記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

3. 上記式(1)において、Aを付した環がピリジン環である請求項1記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

4. 上記式 (1) において、 X^1 、 X^2 が同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基である請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。
5. 上記式 (1) において、 J が下記式 (2) または下記式 (3) で表される基である請求項 1 から請求項 4 のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。



- [ここで、 X^3 、 X^4 、 X^5 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、 $-COOR^7$ (ここで、 R^7 は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～3 のアルキルスルフィニル基を表す。 X^3 、 X^4 、 X^5 のベンゼン環またはナフタレン環上における置換位置は限定されない。]

6. 上記式 (1) において、 M が硫黄原子である請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

7. 上記式(1)において、Bが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基である請求項1から請求項6のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

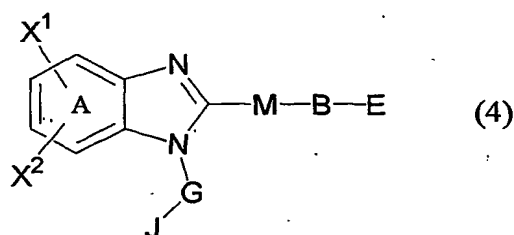
- 5 8. 上記式(1)において、Gが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ (これらの置換基はその右側にJが結合している。)である請求項1から請求項7のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

10

9. 上記式(1)において、Eが $-\text{COOH}$ である請求項1から請求項8のいずれかに記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

10. 下記式(4)

15



- [式(4)中、Aを付した環、 X^1 、 X^2 、B、E、G、J、Mの定義は前記式(1)に同じ。ただし、 X^1 、 X^2 の少なくとも一方がシアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ (ここで、 R^1 、 R^2 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)を表す場合以外は、Jは置換されたナフタレン環のみを表す。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

11. 上記式(4)において、 X^1 、 X^2 が水素原子、シアノ基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^1$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^1$ 、または $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ (ここで、 R^1 、 R^2

25

²は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。また、X¹、X²が同時に水素原子となることはない。)である請求項10記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

- 5 12. 上記式(4)において、X¹、X²が同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、水酸基、ニトロ基、-CH=NR¹ (ここで、R¹、R²は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、
-COOR³ (ここで、R³は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状の
10 アルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～7のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアル
15 キルスルフィニル基 {これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。}である請求項10記載のベンズイミダゾール
20 誘導体またはその医学上許容される塩。

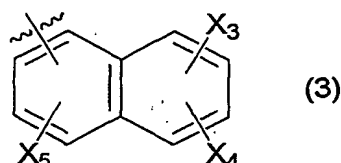
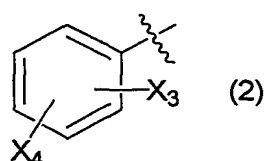
13. 上記式(4)において、X¹、X²が水素原子またはシアノ基(ただし、X¹、X²が同時に水素原子となることはない。)である請求項10記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

25

14. 上記式(4)において、Mが硫黄原子である請求項10から請求項13のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

15. 上記式(4)において、Bが置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基である請求項10から請求項14のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

- 5 16. 上記式(4)において、Jが下記式(2)または下記式(3)で表される基である請求項10から請求項15のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。



- 10 [ここで、 X^3 、 X^4 、 X^5 は同時に、またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、 $-\text{COOR}^7$ (ここで、 R^7 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～3のアルキルスルフィニル基を表す。 X^3 、 X^4 、 X^5 のベンゼン環またはナフタレン環上における置換位置は限定されない。]

20

17. 上記式(4)において、Gが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ (これらの置換基はその右側にJが結合している。)である請求項10から請求項16のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
- 25

18. 上記式(4)においてEがCOOHである請求項10から請求項17のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

19. 請求項10から請求項18のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体および／またはその医薬上許容される塩と製剤的に許容される担体とからなる医薬組成物。

20. 対象疾患が、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、または骨・軟骨代謝疾患である請求項1から請求項9のいずれかに記載のキマーゼ活性阻害剤。

21. 疾患の予防剤または治療剤である請求項20記載のヒトキマーゼ活性阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D235/28, C07D235/16, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/437, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08, A61P11/00, A61P9/00, A61P3/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D235/28, C07D235/16, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/437, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08, A61P11/00, A61P9/00, A61P3/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 00/03997, A (Teijin Limited), 27 January, 2000 (27.01.00) (Family: none)	1-21
X	US, 5124336, A (Laboratoires UPSA), 23 June, 1992 (23.06.92)	1-9, 20, 21
A	& FR, 2658511, A	10-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2001 (12.04.01)Date of mailing of the international search report
01 May, 2001 (01.05.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D235/28, C07D235/16, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/437, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08, A61P11/00, A61P9/00, A61P3/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D235/28, C07D235/16, C07D471/04, A61K31/4184, A61K31/437, A61P43/00, A61P29/00, A61P37/08, A61P11/00, A61P9/00, A61P3/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 00/03997, A (帝人株式会社) 27. 1月. 2000 (27. 01. 00) (ファミリーなし)	1-21
X	US, 5124336, A (Laboratoires UPSA) 23. 6月. 1992 (23. 06. 92)	1-9, 20, 21
A	& FR, 2658511, A	10-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)